

Хвори разных народов

Этнический полиморфизм

Считается, что расы возникли в результате накопления множества мелких генетических различий у жителей разных географических регионов. Пока люди жили вместе, появляющиеся у них мутации распространялись по всей группе. После разделения групп новые мутации в них возникали и накапливались независимо. Число накопленных различий между группами пропорционально времени, прошедшему с момента их разделения. Это позволяет датировать события популяционной истории: миграции, объединения этносов на одной территории и другие. Благодаря методу «молекулярных часов» палеогенетики смогли установить, что *Homo sapiens* как биологический вид образовался 130–150 тыс. лет назад в Юго-Восточной Африке. На тот момент предковая популяция современного человека не превышала двух тысяч одновременно живущих особей. Около 60–70 тыс. лет назад началась миграция человека разумного с африканской прародины и формирование ветвей, ведущих к современным расам и этносам.

После того как люди вышли из Африки и распространились по всему земному шару, они в течение многих поколений жили в сравнительной изоляции друг от друга и накапливали генетические различия. Эти различия достаточно выражены, чтобы по ним можно было определить этническую принадлежность человека, но они произошли не очень давно (по сравнению со временем образования вида) и потому неглубоки. Считается, что на долю расовых особенностей приходится около 10% от всех генетических различий между людьми на Земле (остальные 90% приходятся на индивидуальные различия). И все же за десятки тысяч лет человек сумел адаптироваться к разным средам обитания. На определенной географической территории выживали и закреплялись наиболее приспособленные к ней индивиды, все остальные или не выдерживали и уходили на поиски более комфортного места жительства, или деградировали и исчезали с исторической арены. Безусловно, подобная многовековая адаптация не могла не оставить оригинального отпечатка на генетическом аппарате представителей каждой расы и этноса.

Некоторые примеры генетических межрасовых различий хорошо известны. Ги-

Доктор
биологических наук
С.Б.Пашутин

Как бы мы ни боролись за всеобщее равноправие, при профилактике и лечении болезней приходится учитывать генетические различия между народами и расами. Сам перечень заболеваний, к которым предрасположены представители этнических групп, зависит от особенностей их генома. Учитывать эти особенности нужно и при назначении лекарств. Правильно подбирать фармакологические препараты поможет новая наука — фармакогеномика (см. статью «Фармакогеномика и эра лекарственного милосердия» в февральском номере «Химия и жизни» за этот год).



БОЛЕЗНИ И ЛЕКАРСТВА

полактазия — расстройство пищеварения, при котором в кишечнике не вырабатывается фермент лактаза для расщепления молочного сахара. От этого недуга страдает около трети взрослых украинцев и россиян. Дело в том, что изначально у всех людей выработка этого фермента прекращалась после окончания грудного вскармливания, а способность пить молоко появилась у взрослых в результате мутации. В Голландии, Дании или Швеции, где давно разводят молочные породы коров, 90% населения пьет молоко без какого-либо вреда для здоровья, а вот в Китае, где молочное скотоводство не развито, — только 2–5% взрослых.

Не менее известна ситуация с алкоголем. Его биотрансформация происходит в два этапа. На первом алкогольдегидрогеназа печени превращает спирт в ацетальдегид, вызывающий неприятные ощущения. На втором этапе другой фермент, ацетальдегиддегидро-

геназа, окисляет альдегид. Скорость работы ферментов задается генетически. У азиатов распространено сочетание «медленных» ферментов первого этапа с «медленными» ферментами второго этапа. Из-за этого спирт долго циркулирует в крови, и вместе с тем поддерживается высокая концентрация ацетальдегида. У европейцев обратное сочетание ферментов: и на первом, и на втором этапах они очень активны, то есть алкоголь расщепляется быстро и уровень ацетальдегида меньше.

У русских, как водится, свой путь. Половина россиян — носители европейских «алкогольных» генов. Зато у другой половины быстрая переработка этанола сочетается с медленным окислением ацетальдегида. Это позволяет им медленнее пьянеть, но при этом накапливать в крови больше токсичного альдегида. Подобное сочетание ферментов приводит к более высокому потреблению спир-



тного — со всеми последствиями сильной интоксикации.

По мнению ученых, у азиатских кочевников, знавших алкоголь только в виде перебродившего кобыльего молока, в процессе эволюции закрепился иной фермент, чем у оседлых европейцев, имеющих давнюю традицию производства более крепких напитков из винограда и зерна.

Следует отметить, что так называемые болезни цивилизации — ожирение, диабет, сердечно-сосудистые нарушения — появились в каком-то смысле из-за неумышленного пренебрежения собственными этническими особенностями, то есть стали расплатой за выживание в чужой среде обитания. Например, народы, живущие преимущественно в тропической зоне, потребляли пищу с низким содержанием холестерина и почти без соли. При этом у них с частотой до 40% присутствовали выгодные варианты генов, способствующие накоплению в организме холестерина или дефицитной соли. Однако при современном образе жизни эта особенность становится фактором риска атеросклероза, гипертонии или грозит избыточным весом. В европейской популяции подобные гены встречаются с частотой 5–15%. А у народов Крайнего Севера, пища которых была богата жирами, переход на европейскую высокоуглеводную диету приводит к развитию диабета и сопутствующих заболеваний.

Весьма показательный и поучительный пример демонстрирует всему миру страна иммигрантов. Полный букет всех указанных выше патологических состояний, называемый еще метаболическим синдромом, — самое распространенное заболевание в США. Им страдает каждый пятый американец, а в отдельных этнических группах больные встречаются еще чаще. Остается лишь надеяться, что эффект «плавильного котла народов» распространится и на этнический генофонд, который сумеет приспособиться к природным особенностям этого региона и стилю жизни в зависимости от социально-экономических условий.

Пигментирование кожных покровов тоже может иметь отношение к «болезням цивилизации». Светлая кожа появилась в результате накопления мутаций у людей, сменивших южное местообитание на более удаленные, северные территории. Это помогло им компенсировать недостаток витамина D, который вырабатывается в организме под действием солнечных лучей. Темная кожа задерживает излучение, поэтому ее нынешние обладатели, оказавшись в северных регионах, в потенциально большей степени подвержены рахиту и, возможно, другим нарушениям из-за недостатка витамина D.

Таким образом, наследственный полиморфизм — это закономерный итог естественного отбора, когда в борьбе за существование человек благодаря слу-

чайным мутациям приспосабливался к внешней среде обитания и вырабатывал у себя различные механизмы защиты. Поскольку большинство народов, кроме самых крупных и рассеянных, жили в пределах одной географической зоны, приобретенные от поколения к поколению в течение тысячелетий признаки закреплялись генетически. В том числе и те признаки, которые на первый взгляд кажутся нежелательными или могут способствовать тяжелым заболеваниям. Подобный генетический компромисс, может быть, и безжалостен для отдельных индивидов, но способствует лучшей выживаемости популяции в конкретной внешней среде и сохранению вида в целом. Если какая-то мутация дает решающее репродуктивное преимущество, то ее частота в популяции будет стремиться к росту, даже если она приводит к болезням. В частности, носители дефектного гена серповидноклеточной анемии, живущие в странах Средиземноморского бассейна с широким распространением малярии, защищены сразу от этих двух болезней. Те, кто унаследовал от обоих родителей оба мутантных гена, не выживут из-за малокровия, а те, кто получил от отца с матерью две копии «нормального» гена, с большой долей вероятности умрут от малярии.

Лекарства для разных народов

Итак, поскольку каждый народ сформировался в определенных условиях и адаптирован к ним, этническая принадлежность пациента может подсказать врачу более вероятный диагноз или более эффективное лекарство. В последние годы развернулась широкая медицинская дискуссия по деликатному с точки зрения этики вопросу о значимости расовых факторов в медицинских исследованиях. Многие врачи и исследователи сейчас просто опасаются учитывать расовую принадлежность при назначении курса лечения, не желая попасть под прицел слишком рьяных поборников этнического равноправия. Иногда в угоду «политической корректности» искажается эпидемиологическая оценка тех или иных заболеваний либо игнорируются, с теми же самыми благими намерениями, расово-генетические различия, что в конечном счете как раз и наносит вред отдельным этническим группам населения.

С другой стороны, многие специалисты вполне обоснованно считают, что не всегда нужно придавать большое значение анализу ДНК. По их мнению, методы фармакогенетики уместны только для оценки расовой принадлежности людей, родившихся и проживающих в определенной географической области. В тех регионах, где за последние столетия часто происходили переселения, завоевания и торговля, гены сильно пере-

мешались, и выявить чувствительность больных к лекарствам слишком сложно или неоправданно дорого. К примеру, у жителей США, называющих себя афроамериканцами, может быть от 20 до 80% «африканских» генов, а у 30% американцев, считающих себя белыми, не более 90% от генетического набора, характерного для европейцев.

К тому же среди практикующих врачей еще бытуют стереотипы о действенности конкретного лекарства для каждого заболевания. У этих представлений глубокие исторические корни. Они восходят к тем временам, когда медицинские школы только возникали. Многие из них располагались на островах (например, Коссе, Книде, Родосе, Сицилии) с генетически однородным, по-видимому, населением. Да и другие этносы были еще сравнительно малочисленны и проживали в компактной, а главное, замкнутой среде. В таких условиях единые стандарты лечения вполне оправданы, и сходные симптомы заболевания у кровных в общем-то родственников автономной популяции с успехом устраняли одним и тем же удачно подобранным средством. С тех пор прошло очень много времени, и теперь лекарство может быть достаточно эффективным для одного человека и совершенно не действовать на другого.

Вряд ли сейчас можно сомневаться в том, что генетические факторы сильно влияют на терапевтическую эффективность препаратов и на возникновение побочных явлений при лечении. А использование нового арсенала генетических приемов и знаний позволяет достоверно выявлять разницу в степени и качестве восприятия одних и тех же лекарств не только между разными расами, но и для каждой этнической группы внутри этих рас. И коль скоро ученым удалось однозначно определить вклад рас в генотип потомства даже в случае межрасового брака, фармакогенетический подход оказывается поистине универсальным инструментом, с помощью которого можно практически для каждого больного выбрать лекарственный препарат, установить для него оптимальную дозу и спрогнозировать терапевтическую эффективность.

Вот недавний пример. В майском номере «Скандинавского журнала гастроэнтерологии» за 2003 год описана различная реакция японцев и шведов на антихеликобактерную терапию при язвенной болезни. Двойная схема лечения (омепразол + кларитромицин) оказалась эффективной у 93% шведов, а у японцев позитивное действие наблюдалось лишь в 63% случаев.

Интересные результаты по фармакогеномике и межпопуляционному изучению генетических болезней у евреев опубликованы в октябрьском номере американского «Журнала Национальной

медицинской ассоциации» за 2002 год. Так, у евреев-ашкеназов (с европейскими корнями) были выявлены более серьезные обменные и неврологические генетические заболевания по сравнению с евреями-сефардами (родившимися на Ближнем Востоке и в Северной Африке). В частности, от 10 до 12% ашкеназов, обследованных в Израиле и Соединенных Штатах, обладают высокой предрасположенностью к шизофрении, тогда как в целом для белой популяции США этот показатель не превышает одного процента. Кроме того, ашкеназы намного больше, чем другие люди, рискуют пострадать от серьезного заболевания крови, если для медикаментозного лечения шизофрении они пользуются лекарством «клозапин».

Недавно официальные инстанции впервые признали, что лечение представителей различных этнических групп требует применения различных лекарств. Речь идет об Управлении по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), которое в июле 2004 года одобрило первое «этническое лекарство» для лечения сердечной недостаточности у представителей негроидной расы — препарат «BiDil». Исследование под названием A-HeFT (African American Heart Failure Trial) завершилось досрочно — положительные результаты были очевидны. Как известно, представители негроидной расы вдвое чаще по сравнению с белыми страдают от сердечной недостаточности. Кроме того, они гораздо менее восприимчивы к действию ингибиторов ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) — препаратов, часто используемых для лечения гипертонической болезни. Одна из возможных причин состоит в том, что в организме представителей негритянской расы образуется меньше оксида азота — вещества, расширяющего сосуды. «BiDil», разработанный американской компанией «NitroMed», способен восполнять недостаток оксида азота в организме, поскольку состоит из изосорбида динитрата — донора оксида азота и гидралазина — антиоксиданта и вазодилатора. Терапевтическое действие «BiDil» основано на расширении сосудов и на том, что у пациентов в меньшей степени тормозится образование оксида азота. В ходе клинических испытаний оказалось, что при лечении афроамериканцев препарат эффективен в 66% случаев, но его лечебное действие практически не распространялось на представителей белой расы.

Терапевтическое окно

Эффективность препарата во многом определяется его концентрацией в крови, то есть зависит от генетически кон-

тролируемой активности ферментов печени, преобразующих лекарственные вещества. Нередко этим объясняется то, что больные по-разному реагируют на одну и ту же дозу. Поэтому для многих препаратов установлены верхние и нижние границы концентраций, в пределах которых терапевтическая эффективность максимальна, — так называемое терапевтическое окно. Каждая этническая популяция полиморфна, в ней есть фенотипы с быстрым или медленным метаболизмом лекарственного вещества. У разных людей скорость переработки и удаления одного и того же лекарства может отличаться в десятки раз (см. указанную выше статью). Наиболее важны различия в скорости ацетилирования и разных типов окисления лекарственных веществ.

Полиморфизм ацетилирования был выявлен при изучении противотуберкулезного препарата изониазида. У больных с быстрым метаболизмом ацетильная группа присоединяется к этому лекарству более чем вдвое скорее, чем у пациентов с медленным метаболизмом. Позже было показано, что у вторых нарушено ацетилирование и многих других фармпрепаратов. Оказалось также, что у пациентов с медленным метаболизмом чаще возникают побочные явления, например, периферическая нервная система поражается в семь раз чаще, чем у «быстрых», поскольку из-за сниженной скорости разрушения препарата им требовались более низкие дозы, а они получали стандартные. Что касается межрасовых различий, то доля медленных фенотипов в европейских популяциях составляет 59%, в афроамериканских — около 55%, в монголоидных — 10–22%.

Окислением лекарственных веществ занимается система ферментов — цитохром P450 (CYP450). Через P450 проходит большинство лекарственных препаратов. Эта система полиморфна: имеет более 50 вариантов ее компонентов. Приблизительно у 7,5% представителей белой расы активность P450 снижена, в результате чего у них чаще развиваются побочные эффекты, связанные с передозировкой лекарственных препаратов. В монголоидных популяциях медленный фенотип встречается еще чаще. А вот среди негритянских пациентов, наоборот, преобладает быстрый тип ферментной

активности, и им нужны повышенные дозы медикаментов.

Перспективы коммерции

Подобные исследования было бы неплохо проводить для каждого нового лекарства, так как более точные показания к применению позволят отсеять пациентов, для которых конкретный препарат, скорее всего, окажется недостаточно эффективным или даже опасным из-за нежелательного побочного действия. Тогда фармакологические компании смогут проводить менее масштабные, более быстрые, а соответственно и дешевые клинические испытания. Кроме того, разобравшись с действием препарата на разные этнические группы, следующее лекарство можно модифицировать под их генетические особенности. А самое главное для фарминдустрии то, что при появлении нового медикамента на рынке его репутация уже не пострадает, да и авторитет производителя сохранится.

Ко всему прочему, учет этнических особенностей упорядочит маркетинговую стратегию компаний. Им придется учитывать структуру заболеваний в тех странах, на рынки которых они предполагают поставлять новые лекарства. Это, кстати, благотворно скажется на результативности продаж, поскольку компании не будут безуспешно пробиваться на региональные рынки, где тот или иной препарат недостаточно востребован из-за сложившегося в регионе соотношения болезней. Если в США наибольшие продажи приходится на психотропные лекарства и медикаменты, снижающие уровень холестерина, то это не значит, что соответствующие им заболевания лидируют и во всем остальном мире. У нас, например, наибольший спрос на спазмолитики, антигипертензивные препараты и антибиотики. Если скептикам российские реалии покажутся не столь убедительными, заметим, что в Западной Европе лучше всего расходятся антациды и противоязвенные средства, а также анальгетики.

